

B6



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Offic européen des brevets

Veröffentlichungsnummer: **0 347 751 A1**

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: **89110871.4** Int. Cl. 4: **A61K 9/50**
Anmeldetag: **15.06.89**

<p>③① Priorität: 23.06.88 CH 2416/88 17.04.89 CH 1444/89</p> <p>④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung: 27.12.89 Patentblatt 89/52</p> <p>⑧④ Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE</p>	<p>⑦① Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Postfach 3255 CH-4002 Basel(CH)</p> <p>⑦② Erfinder: Berneis, Kurt, Dr. Unterhollstrasse 14 CH-4107 Ettingen(CH) Erfinder: Schuler, Peter Kandererstrasse 14 CH-4056 Basel(CH)</p> <p>⑦④ Vertreter: Cottong, Norbert A. et al Grenzacherstrasse 124 Postfach 3255 CH-4002 Basel(CH)</p>
--	--

⑤④ **Stabile, kaltwasserdispergierbare Präparate.**

⑤⑦ Es werden neue, stabile, kaltwasserdispergierbare, flüssige oder pulverförmige Präparate fettlöslicher Substanzen beschrieben, welche als Schutzkolloid Fischgelatine enthalten.

EP 0 347 751 A1

Stabile, kaltwasserdispergierbare Präparate

Die vorliegende Erfindung betrifft neue, stabile, kaltwasser-dispergierbare Präparate von fettlöslichen Substanzen, sowie ein Verfahren zu deren Herstellung.

Der Ausdruck "kaltwasser-dispergierbare Präparate" bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung sowohl flüssige als auch entsprechende, feste Anwendungsformen. Die festen Anwendungsformen, d.h. in Pulverform vorliegende Präparate sind bevorzugt. Der Ausdruck "fettlösliche Substanzen" umfasst im Rahmen der vorliegenden Erfindung insbesondere die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K, Carotinoide wie z.B. Beta-Carotin, Astaxanthin, Apocarotenal, Canthaxanthin, Zeaxanthin usw., sowie auch mehrfach ungesättigte Fettsäuren und dergleichen. Es sind jedoch ohne weiteres auch andere fettlösliche Substanzen denkbar, welche in der menschlichen oder tierischen Ernährung eine Rolle spielen und wie die vorhergehend genannten in Folge ihrer Wasserunlöslichkeit oder auch ihrer mehr oder weniger ausgeprägten Stabilität und Handhabbarkeit in der Regel in Form von Emulsionen oder Trockenpulvern im Handel sind. Hier können insbesondere genannt werden, Öle und Fette wie z.B. Sonnenblumenöl, Palmöl, Rinderfett und dergleichen. Gemeinsam ist derartigen Präparaten in der Regel, dass die Wirkstoffe mittels eines Schutzkolloides umhüllt sind, welches dann u.a. für den Schutz des Wirkstoffes bzw. für dessen Stabilisierung, für eine optimale Resorption und für die allfällig nötige Wasserdispergierbarkeit des Endpräparates verantwortlich ist. Als Schutzkolloid wird häufig Gelatine verwendet, welche von Warmblütern stammt und demgemäss auch gewisse Nachteile aufweist. Als Beispiele seien hier nur genannt die Tatsache, dass etwa Präparate auf der Basis derartiger Gelatine aus religiösen Gründen nicht weltweit Verwendung finden können, dass diese Gelatine, ohne aufwendige Herstellungsverfahren, und demgemäss auch die damit hergestellten, pulverförmigen Präparate, nicht immer die gewünschte Kaltwasserdispergierbarkeit aufweisen usw.

Erfindungsgemäss hat sich nun herausgestellt, dass all diese Nachteile eliminiert werden können, wenn an Stelle von Gelatine von Warmblütern Fischgelatine verwendet wird.

Die erfindungsgemässen, stabilen, kaltwasser-dispergierbaren Präparate von fettlöslichen Substanzen sind demnach dadurch gekennzeichnet, dass sie als Schutzkolloid Fischgelatine enthalten.

Diese Präparate können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, wie etwa durch Herstellung einer wässrigen Emulsion des Wirkstoffes und eines Schutzkolloides und allfällige anschliessende

Ueberführung in ein Trockenpulver. Das erfindungsgemässe Verfahren ist jedoch dadurch gekennzeichnet, dass als Schutzkolloid Fischgelatine verwendet wird.

Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendete Fischgelatine kann im Prinzip in zur Gelatine von Warmblütern analoger Weise hergestellt werden, jedoch werden hier ausschliesslich Fischhäute verwendet. Bevorzugt sind zudem Häute von Tiefseefischen, wie etwa Kabeljau, Schellfisch, Dorsch usw. Eine derartige Fischgelatine hat einen Gelierpunkt unterhalb ca. 20° C, insbesondere zwischen etwa 5° C und etwa 10° C; dies im Gegensatz zu Gelatine von Warmblütern, welche bei ca. 35° C geliert. Eine besonders bevorzugte Fischgelatine ist die unter dem Namen "Norland HiPure Liquid Gelatin" erhältliche Gelatine der Firma Norland Products Inc., 695 Joyce Kilmer Ave., New Brunswick, N.J., USA.

Wie bereits vorhergehend erwähnt, können die erfindungsgemässen Präparate in an sich bekannter Weise hergestellt werden. Dies erfolgt normalerweise durch emulgieren des Wirkstoffes oder der Wirkstoffe in einer Matrix mit gegebenenfalls anschliessendem Trocknen der so erhaltenen Emulsion.

Bei der Herstellung der Emulsion können neben Fischgelatine, welche sowohl als Emulgator als auch als Schutzkolloid dient, selbstverständlich auch weitere normalerweise in derartigen Präparaten übliche Hilfsstoffe verwendet werden. Als Beispiele hiervon können genannt werden, Zucker wie etwa Saccharose, Zuckeralkohole, Stärkederivate wie Maltodextrin, Milchproteine wie etwa Natriumkaseinat oder auch pflanzliche Proteine wie z.B. Sojaprotein, Kartoffelprotein, Weizenprotein usw.

In der Regel werden zunächst, ausser dem Wirkstoff, alle Bestandteile in Wasser gelöst, wobei die sogenannte Matrix erhalten wird. In diese Matrix wird sodann der Wirkstoff, bzw. werden die Wirkstoffe hineinemulgiert. Die Herstellung der Emulsion kann in an sich bekannter Weise erfolgen, beispielsweise durch kräftiges Rühren oder auch mittels Ultraschall und dergleichen. Der Druck und die Temperatur sind bei diesem Vorgang keine kritischen Parameter, und das Ganze kann ohne weiteres bei Temperaturen von etwa Raumtemperatur bis etwa 70° C und Atmosphärendruck durchgeführt werden.

Das Verhältnis von Ölphasen (fettlösliche Substanzen) zu den im Endprodukt letztlich vorhandenen Begleitstoffen beträgt in der Regel von ca. 1 % : 99 % bis etwa 60 % zu ca. 40%. Die genauen Mengenverhältnisse sind abhängig vom jeweiligen biologischen Bedarf an Wirkstoffen und von der

Forderung nach gleichmässiger und ausreichend feiner Verteilung der Endpräparate in den zur Konsumation vorgesehenen Anwendungsformen. Sollten auch noch stabilisierende Substanzen in den Präparaten nötig oder erwünscht sein, so können diese in der Regel in der Ölphase gelöst werden. Wie bereits erwähnt, dient bei der Herstellung der Emulsion die Fischgelatine auch als Emulgator. Es können jedoch auch noch weitere Emulgatoren verwendet werden, wobei hier in erster Linie z.B. Ascorbylpalmitat in Frage kommt, welches dann zudem auch noch als Stabilisator wirkt.

Die Ueberführung einer so hergestellten Emulsion in Trockenpulver, kann ebenfalls in an sich bekannter Weise erfolgen, z.B. durch normale Sprühtrocknung, mittels Doppeldispersier-Verfahren oder auch mittels Stärke-Catch-Verfahren. Bei letzterem Verfahren werden die versprühten Emulsionströpfchen in einem Stärkebett aufgefangen und anschliessend der Trocknung zugeführt.

Die erfindungsgemässen Präparate können sowohl in der Tiernahrung als auch für menschliche Ernährung Verwendung finden. In gewissen Fällen kann es auch zweckmässig sein, die mittels Fischgelatine hergestellten Emulsionen nicht erst in Trockenpulver überzuführen, sondern direkt als solche zu verwenden.

Der Ausdruck "Fischgelatine" bedeutet in den nachfolgenden Beispielen jeweils die von der Firma Norland stammende "Norland HiPure Gelatin".

Beispiel 1

In einem 600 ml Becherglas werden 144 g Fischgelatine (als ca. 45 %-ige wässrige Lösung) und 97,2 g Kristallzucker vorgelegt. Dann werden 20 ml destilliertes Wasser zugesetzt und das Ganze unter Rühren mit einem Flügelrührer (2800 U/Min.) bei 40° C in Lösung gebracht. Hierauf werden 100 g Vitamin A-Palmitat (1,7 Millionen IE/g und stabilisiert mit α -Tocopherol) in diese Matrix hineinemulgiert und während 60 Minuten weitergerührt. Nach dieser Zeit weist die innere Phase der Emulsion eine mittlere Teilchengrösse von etwa 0,6 μ auf. Die Emulsion wird dann mit 100 ml destilliertem Wasser verdünnt und auf 65° C aufgewärmt. In einer Laborsprühwanne werden dann ca. 1 Kg mittels Kieselsäure fluidisierte Stärke vorgelegt und auf ca. 5° C gekühlt. Hierin wird nun die Emulsion mittels einer rotierenden Sprühdüse eingesprüht. Die so erhaltenen, mit Stärke umhüllten Partikel werden dann von der überschüssigen Stärke abgesiebt und bei Raumtemperatur mittels Pressluft getrocknet. Man erhält ca. 330 g Trockenpulver mit einem Vitamin A Gehalt von 530'000 IE/g.

Beispiel 2

In zu Beispiel 1 analoger Weise, wird ausgehend von 117 g Fischgelatine (als ca. 45%-ige wässrige Lösung), 58,4 g Kristallzucker, 20 ml destilliertem Wasser und 13,5 g Vitamin A-Palmitat (1,7 Millionen IE/g, stabilisiert mit α -Tocopherol) eine Emulsion hergestellt. Diese Emulsion wird mit 70 ml Wasser verdünnt. Der mittlere Teilchendurchmesser der inneren Phase beträgt etwa 0,3 μ . Nach dem Trocknen erhält man 160 g Trockenpulver mit einem Vitamin A-Gehalt von 139'600 IE/g.

Beispiel 3

In zu Beispiel 1 analoger Weise, wird ausgehend von 51,2 g Fischgelatine (als Trockensubstanz), 76,8 g Maltodextrin MDO5 (der Firma Roquettes Frères, in Lille, Frankreich), 80 ml destilliertes Wasser, 31,9 g einer öligen Lösung von 25 g Vitamin A-Acetat (2,8 Millionen IE/g) und 2,5 g α -Tocopherol in 4,4 g Arachisöl eine Emulsion hergestellt. Diese Emulsion wird mit 90 ml destilliertem Wasser verdünnt. Der mittlere Teilchendurchmesser der inneren Phase beträgt 0,28 μ . Nach dem Trocknungsvorgang erhält man 195 g Trockenpulver mit einem Vitamin A-Gehalt von 351 300 IE/g.

Beispiel 4

In zu Beispiel 1 analoger Weise, wird aus 31,3 g Fischgelatine (als ca. 45%-ige wässrige Lösung), 42,3 g Maltodextrin MD05 (der Firma Roquettes Frères, in Lille, Frankreich), 20 ml destilliertem Wasser und 63,6 g Tocopherolacetat eine Emulsion hergestellt. Diese Emulsion wird mit 200 ml Wasser verdünnt. Der mittlere Teilchendurchmesser der inneren Phase beträgt 0,34 μ . Diese Emulsion wird dann in einem Laborsprühtrockner der Firma Büchi in Flawil, Schweiz, sprühgetrocknet. Die Eintrittstemperatur beträgt 186° C und die Austrittstemperatur 106° C. Man erhält so 115 g Trockenpulver mit einem Tocopherolacetat-Gehalt von 52,1 %.

Beispiel 5

In zu Beispiel 1 analoger Weise wird aus 28,5 g Fischgelatine (als Trockensubstanz), 42,7 g Maltodextrin MD05 (der Firma Roquettes Frères, in

Lille, Frankreich), 50 ml destilliertem Wasser und 84,8 g einer öligen Lösung von 84 g Gamma-Linolensäure (als Triglycerid) und 0,8 g α -Tocopherol eine Emulsion hergestellt. Diese Emulsion wird mit 85 ml Wasser verdünnt. Der mittlere Teilchendurchmesser der inneren Phase beträgt 0,4 μ . Nach dem Trocknungsvorgang erhält man 200 g Trockenpulver mit einem Gehalt an Gamma-Linolensäure von 9,8 %.

Beispiel 6

a) In einem 1 L Becherglas, werden 18 g Fischgelatine (als Trockensubstanz), 27 g Maltodextrin MD05 (der Firma Roquettes Frères, in Lille, Frankreich) und 14,7 g Kristallzucker in 180 ml destilliertem Wasser bei 70° C gelöst. Zu der Lösung werden dann unter Rühren 5 g Ascorbylpalmitat gegeben und der pH der Lösung wird mittels 20%-iger Natronlauge auf 7,5 \pm 0,2 eingestellt.

b) In einem 500 ml Rundkolben werden während 15 Minuten auf einem Dampfbad 13 g β -Carotin, 5,5 g Arachisöl und 1,5 g α -Tocopherol in 200 ml Chloroform gelöst.

c) In einem 2 L Rundkolben wird die gemäss b) erhaltene β -Carotin-Lösung während 30 Minuten bis 40° C in die gemäss a) hergestellte Lösung hineinemulgiert. Nach dieser Zeit weist die innere Phase eine Teilchengrösse von etwa 0,18 μ auf. Das Chloroform wird nun in einer Kurzwegdestillationsanlage bei 50° C am Wasserstrahlvakuum entfernt und die Emulsion in zu Beispiel 1 analoger Weise in Stärke versprüht. Man erhält 85 g Trockenpulver mit einem β -Carotin-Gehalt von 12,5 %.

Beispiel 7

In zu Beispiel 1 analoger Weise, wird ausgehend von 56,4 g Fischgelatine (als Trockensubstanz), 84,6 g Maltodextrin MD 05 (der Firma Roquettes Frères, Lille, Frankreich), 125 ml destilliertem Wasser und 159 g Sonnenblumenöl eine Emulsion hergestellt. Diese Emulsion wird mit 242 ml destilliertem Wasser verdünnt. Der mittlere Teilchendurchmesser der inneren Phase beträgt ca. 0,3 μ . Diese Emulsion wird dann in einem transportablen Minor Laborsprühtrockner der Firma NIRO Atomizer, Söborg, Dänemark, sprühgetrocknet. Die Eintrittstemperatur beträgt 200° C und die Austrittstemperatur 90-94° C. Man erhält so 230 g Trockenpulver mit einem Ölanteil von 53 %.

Beispiel 8

In zu Beispiel 1 analoger Weise, wird ausgehend von 56,4 g Fischgelatine (als Trockensubstanz), 84,6 g Maltodextrin MD 05 (der Firma Roquettes Frères, Lille, Frankreich), 125 ml destilliertem Wasser und 159 g Rinderfett (stabilisiert mit 100-200 ppm Tocopherol) eine Emulsion hergestellt. Diese Emulsion wird mit 242 ml destilliertem Wasser verdünnt. Der mittlere Teilchendurchmesser der inneren Phase beträgt ca. 0,5 μ . Diese Emulsion wird dann in einem transportablen Minor Laborsprühtrockner der Firma NIRO Atomizer, Söborg, Dänemark, sprühgetrocknet. Die Eintrittstemperatur beträgt 200° C und die Austrittstemperatur 90-94° C. Man erhält so 235 g Trockenpulver mit einem Fettanteil von 53 %.

Beispiel 9

In zu Beispiel 1 analoger Weise, wird ausgehend von 56,4 g Fischgelatine (als Trockensubstanz), 84,6 g Maltodextrin MD 05 (der Firma Roquettes Frères, Lille, Frankreich), 125 ml destilliertem Wasser und 159 g Palmöl eine Emulsion hergestellt. Diese Emulsion wird mit 242 ml destilliertem Wasser verdünnt. Der mittlere Teilchendurchmesser der inneren Phase beträgt ca. 0,3 μ . Diese Emulsion wird dann in einem transportablen Minor Laborsprühtrockner der Firma NIRO Atomizer Söborg, Dänemark, sprühgetrocknet. Die Eintrittstemperatur beträgt 200° C und die Austrittstemperatur 90-95° C. Man erhält so 225 g Trockenpulver mit einem Ölanteil von 53 %.

Ansprüche

1. Stabile, kaltwasserdispergierbare, flüssige oder pulverförmige, mit einem Schutzkolloid stabilisierte bzw. umhüllte Präparate fettlöslicher Substanzen, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Schutzkolloid Fischgelatine enthalten.

2. Stabile, kaltwasserdispergierbare, pulverförmige, mit einem Schutzkolloid umhüllte Präparate fettlöslicher Substanzen, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Schutzkolloid Fischgelatine enthalten.

3. Präparate gemäss Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie als fettlösliche Substanzen die Vitamine A, D, E oder K oder ein Carotinoid oder eine polyungesättigte Fettsäure enthalten.

4. Präparate gemäss Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie als fettlösliche Substanzen Oele oder Fette, insbesondere Sonnenblumenöl, Palmöl oder Rinderfett enthalten.

5. Verfahren zur Herstellung von stabilen, kaltwasserdispergierbaren, flüssigen oder pulverförmigen Präparaten von fettlöslichen Substanzen, durch Herstellung einer wässrigen Emulsion des Wirkstoffes und einem Schutzkolloid und gegebenenfalls anschliessender Ueberführung in ein Trockenpulver, dadurch gekennzeichnet, dass man als Schutzkolloid Fischgelatine verwendet.

6. Verfahren zur Herstellung von stabilen, kaltwasserdispergierbaren, pulverförmigen Präparaten von fettlöslichen Substanzen, durch Herstellung einer wässrigen Emulsion des Wirkstoffes und einem Schutzkolloid und anschliessender Ueberführung in ein Trockenpulver, dadurch gekennzeichnet, dass man als Schutzkolloid Fischgelatine verwendet.

7. Verfahren gemäss Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als fettlösliche Substanzen die Vitamine A, D, E oder K, ein Carotinoid oder eine polyungesättigte Fettsäure verwendet.

8. Verfahren gemäss Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als fettlösliche Substanzen Oele oder Fette, insbesondere Sonnenblumenöl, Palmöl oder Rinderfett verwendet.

9. Verwendungen von Fischgelatine zur Herstellung von stabilen, kaltwasserdispergierbaren, flüssigen oder pulverförmigen Präparaten fettlöslicher Substanzen.

10. Verwendungen von Fischgelatine zur Herstellung von stabilen, kaltwasserdispergierbaren, pulverförmigen Präparaten fettlöslicher Substanzen.